FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

Année 1975 - N° 60

L'ANEMIE PAR ERYTHROBLASTOPENIE COMPLICATION RARE DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 30 Septembre 1975
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Madame BAUDET née KLEPPING Dominique
le 29 Mars 1948 à DIJON (Côte-d'Or)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE DIJON

Année 1975 · N° 60

L'ANEMIE PAR ERYTHROBLASTOPENIE COMPLICATION RARE DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine de DIJON
et soutenue publiquement le 30 Septembre 1975
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

Madame BAUDET née KLEPPING Dominique
le 29 Mars 1948 à DIJON (Côte-d'Or)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

M. J.B. BOUHEY	:	Doyen
M. A. MARIN	:	Assesseur
M. R. PUTELAT	:	Assesseur
M. J.P. DIDIER	:	Assesseur
M. J. GUERRIN	:	Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse	P. BARRY
Anatomie pathologique et carcinologie	F. CABANNE - Doyen honoraire
Biochimie	P. PADIEU
Cardiologie	J.B. BOUHEY
Clinique chirurgicale	H. VIARD
Clinique médicale	P. CORTET
Clinique obstétricale et gynécologique	J. JAHIER
Clinique médicale infantile	M. ALISON
Clinique neuropsychiatrique	J. BALLIVET
Hépatologie - gastro entérologie	Cl. KLEPPING
Histologie	G. RUCART
Maladies infectieuses	F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie	A. MARIN
Pathologie chirurgicale	C. FERRY
Pathologie médicale	R. PUTELAT
Physiologie	J. KLEPPING
Biophysique	P. GAILLIARD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	R. MICHIELS
Biochimie	J. DEDREUX
Médecine préventive et Santé publique, Hygiène	M. CARON
Parasitologie	Mme Y. ROUGET
Chirurgie générale	P. AUPECLE
Radiologie (Radiodiagnostic)	J.P. MABILLE

PROFESSEUR CHARGÉ DE COURS À TITRE PERMANENT

Bactériologie, Virologie	P. PICHAT

MAÎTRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	J.M. AUTISSIER
Anesthésiologie	B. CAILLARD
Carcinologie	J. GUERRIN
Chirurgie générale	S. BRIET
	G. PIGANIOL

Gynécologie et Obstétrique	J. SALASC
	J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang	A. DUZER
Médecine expérimentale, Immunologie	F. MARTIN
Médecine interne	M. GAUDET
	P. LOUIS
Néphrologie	G. RIFLE
Neurochirurgie	A. THIERRY
Neurologie	A. DUMAS
Orthopédie, Traumatologie,	
Chirurgie plastique et reconstructive	P. GRAMMONT
Parasitologie	P. CAMERLYNCK
Pédiatrie et Génétique médicale	J.L. NIVELON
Pharmacologie	A. ESCOUSSE
Physiologie	J.P. DIDIER
Pneumologie, Phtisiologie	L. JEANNIN
Radiologie, radiodiagnostic	M. WEILLER
	D. BINNERT
Radiologie, radiothérapie	J.Cl. HORIOT
Rhumatologie	J. STRAUSS

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Anatomie pathologique	R. GARNEAU

AGRÉGÉS LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie	J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie	P.G. MOREAU
Urologie	R. GAYET

LA FACULTE DE MEDECINE DE DIJON DECLARE QUE LES OPINIONS EMISES DANS LES THESES QUI LUI SONT PRESENTEES DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE ENTEND NE LEUR DONNER NI APPROBATION NI IMPROBATION.

JURY DE LA THÈSE

PRÉSIDENT

Monsieur le Professeur Claude KLEPPING

MEMBRES

Monsieur le Professeur Pierre CORTET

Monsieur le Professeur Agrégé Alfred DUZER

Monsieur le Professeur Agrégé Jacques GUERRIN

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes Confrères si j'y manque.

Faculté de Médecine de Dijon

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

Leur affection est le plus précieux des soutiens et leur exemple le plus fidèle des guides.

Ils ont toujours été à mes côtés pour me permettre d'arriver à ce jour tant souhaité.

Ce travail est le leur, car je leur dois tout.

A JEAN-GERARD

Avec toute ma tendresse

A FREDERIC

Notre espérance

A MES SOEURS

Les liens profonds qui nous unissent sont pour beaucoup dans notre joie de vivre.

A MA BELLE-FAMILLE

Ils m'ont accueillie comme leur fille.

Qu'ils trouvent ici le gage de mon affection.

A MES ONCLES ET TANTES

Mon profond attachement

A TOUS LES MIENS

AU PROFESSEUR CLAUDE KLEPPING

En témoignage de notre affectueuse reconnaissance

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. DUZER

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a guidé dans son élaboration.

Tout au long de notre internat, nous avons pu apprécier sa compétence, ainsi que ses conseils toujours judicieux.

Il nous a initié à l'hématologie et nous a donné le goût de cette spécialité.

Nous espérons nous montrer digne de la confiance qu'il nous fait en nous permettant de travailler bientôt à ses côtés.

Nous le remercions d'avoir accepté de nous juger.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORTET

Pendant les semestres passés dans son service au cours de notre externat et de notre internat, nous avons apprécié son sens clinique, son enthousiasme et nous lui sommes reconnaissant d'avoir su nous faire profiter de son expérience.

Nous sommes très honoré de le compter parmi nos Juges. Nous le remercions et l'assurons de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J. GUERRIN

Sa volonté de perfection et son sens de l'organisation nous ont beaucoup appris durant le semestre passé dans son service.

Nous mesurons l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger ce travail, nous l'en remercions. Que celui-ci soit le gage de notre reconnaissance.

AU PROFESSEUR A. PIARD

Il fut notre maître dans les hopitaux. Nous n'oublierons jamais sa gentillesse sans limite et son immense bonté.

Ses qualités exceptionnelles d'enseignant nous ont permis de puiser auprès de lui la plupart de nos connaissances.

Il nous avait accordé son amitié et nous en étions fier. Des liens très profonds nous lient désormais à sa famille.

Il restera toujours dans notre souvenir.

A tous ceux qui nous ont apporté leur concours dans la réalisation de ce travail, et en particulier aux

DOCTEUR J.M. TURC
DOCTEUR H. GUY

Nous devons beaucoup à leur amitié.

A tous nos amis et particulièrement

Bénédicte LAMARQUE
Martine LEVEQUE
Elisabeth et Jean FLORI

SOMMAIRE

- INTRODUCTION

- OBSERVATION DE NOTRE MALADE

- L'ANEMIE DANS LES LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

- LE CADRE NOSOLOGIQUE DES ANEMIES PAR ERYTHROBLASTOPENIE

- PATHOGENIE DE L'ANEMIE PAR ERYTHROBLASTOPENIE DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

- TRAITEMENT

- CONCLUSIONS

- BIBLIOGRAPHIE

Introduction

La leucémie lymphatique fut individualisée par VIRCHOW en 1853 comme une prolifération du tissu lymphadénoïde avec passage dans le sang d'un nombre anormalement élevé de lymphocytes.
Ce critère biologique pouvant être atténué ou faire totalement défaut, différentes dénominations furent proposées successivement : lymphadénose chronique, leucose lymphoïde chronique, lymphomatose leucémique ou aleucémique, lymphose.

Les études récentes cytologiques et immunologiques surtout, ont modifié la conception de cette maladie. Ainsi une meilleure connaissance du lymphocyte (formation partielle dans la moëlle devenue organe lymphoïde ; vie parfois très longue avec recirculation dans l'organisme ; changements morphologiques témoins de sa fonction immunologique ; distinction entre lymphocytes B : bursodépendants et T : thymodépendants) aboutit à l'élaboration d'hypothèses pathogéniques nouvelles de la leucémie lymphoïde chronique.

Dès 1914, l'existence de déficits immunitaires est signalée par ROTSKY et MORESHI au cours de ce type de lymphopathie. Chez ces malades, LOEFFLER, CREYSSEL et SELIGMAN notent des modifications d'abord quantitatives, puis qualitatives des β et γ globulines. Rappelons la définition de cette maladie selon DAMESHEK (1967) : accumulation de petits lymphocytes immunologiquement incompétents.

Le mode évolutif et le type de complications rencontrés fait encore ressortir l'importance de ce désordre immunitaire :

1/ L'association leucémie lymphoïde chronique et cancer épithélial.
Un cancer se retrouve ou plus souvent apparaît dans 6 à 7% des LLC (COEUR-BOUSSER). Ces proportions seraient trois fois supérieures à ce qu'elles sont chez des sujets sains de même âge, et cette différence serait significative.

2/ Les complications infectieuses (pleuro pulmonaires, cutanées, ORL, urinaires, virales ...) constituent la marque et la conséquence majeure du déficit immunitaire avec une fréquence de 40%. Si pour certains, (CREYSSEL, SELIGMAN) elle est liée à un déficit quantitatif ou qualitatif des immunoglobulines, ce parallélisme n'est pas absolu.

3/ Les phénomènes d'auto-immunisation sont la traduction de l'immunoincompétence du lymphocyte de la LLC. Le trouble immunitaire se traduit alors par l'apparition d'auto-anticorps à l'origine d'anémies hémolytiques, dans 20% des cas.

Ce travail, qui se situe dans le cadre particulier des complications anémiques de la LLC, rend compte d'une complication rare : l'érythroblastopénie.

Il nous a paru intéressant de rapporter cette observation en raison - de son caractère exceptionnel (nous n'en avons retrouvé que 12 cas dans la littérature),
- de sa survenue dans le cadre d'une lymphopathie,
- et de ses liens possibles avec une modification du système immunitaire.

Nous présenterons d'abord notre observation et après avoir rappelé les divers mécanismes qui président à l'installation d'une anémie dans cette maladie, nous discuterons ce cas personnel dans le cadre des érythroblastopénies de l'adulte.

Enfin, à la lumière des travaux immunologiques récents, nous tenterons d'en expliquer la physiopathogénie.

Observation

Monsieur LEV ... Jean, né le 13/10/1914 est hospitalisé le 19/12/1973 dans le service de Médecine II (Professeur PUTELAT - hopital du Bocage) pour une anémie.

Ce malade se sait porteur d'une "lymphose" depuis le mois de février précédent, date à laquelle il a consulté le Professeur JACQUILLAT.

Parmi les antécédents personnels, on ne retient rien de particulier. Il est par contre intéressant de noter qu'un frère est décédé à 63 ans d'une leucémie dont on n'a pu préciser le type cytologique.

L'histoire de la maladie débute en janvier 1973 par l'apparition soudaine d'hématomes disséminés sur tout le corps qui incite le médecin traitant à demander un hémogramme :

GR : 5 180 000
GB : 39 800
Plaquettes : 220 000
Hb : 15,3 g
Hte : 49,2%
PHM : 29 µµg
CCHM : 30,8%
Formule leucocytaire :
PN : 17
PE : 2
Lymphocytes : 78
Monocytes : 3

Un médullogramme est alors pratiqué : les éléments granuleux représentent 11% du cytogramme, la lignée érythroblastique 6%, le reste soit 83% étant représenté par une prolifération de petits lymphocytes.

Le malade consulte le Professeur JACQUILLAT (hopital Saint Louis Paris) le 13/2/1973 qui confirme le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique. Est rattachée alors à cette hémopathie, une infection urinaire récidivante, évoluant depuis le mois d'août 1972, sans anomalies morphologiques ou fonctionnelles rénales à l'urographie intraveineuse.

Lors du séjour à Paris sont pratiqués :

- Une lymphographie (Docteur DESPREZ-CURELY)

" Dès les clichés précoces, on relève d'importantes altérations des chaînes iléo-lombaires des deux côtés, d'aspect homogène avec ganglions hypertrophiés. Les clichés tardifs confirment un aspect pathologique des groupes iléo-lombaires, respectant les groupes inguinaux. La structure ganglionnaire des groupes atteints est de type réticulé. La répartition des anomalies est diffuse et homogène et cet aspect est très en faveur d'une leucose lymphoïde chronique."

- Une biopsie médullaire (Professeur Agrégé N. CHELLOUL)

"L'examen histologique montre une moëlle dense où il existe une prolifération diffuse à renforcement multinodulaire de type lymphocytaire différencié, mature. Il existe également une augmentation de la trame réticulinique. Les lignées myéloïdes normales sont en proportion diminuées.

En conclusion : hémopathie lymphoïde de type leucémie lymphoïde chronique.

- Un bilan biologique avec :

. Electrophorèse des protides : albumine : 44 g/l - 61%
α_1 globuline : 3 g/l - 4%
α_2 globuline : 8 g/l - 11%
β globuline : 8 g/l - 11%
γ globuline : 9 g/l - 13%

Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = 1,55$

. Fibrinogène : 1,70 g/l
. Fer sérique : 105 γ/ 100 ml N = 135 ± 35
. Bilirubine directe : 0
. Bilirubine indirecte : 4 mg/l
. Tests de floculation : normaux
. Transaminases : TGO 9 (N < 12)
TGP 5 (N < 12)

. Cholestérol total : 2,80 g/l
. Cholestérol estérifié : 1,46 g/l
. Uricémie : 46 mg/l

Un traitement par le Chlorambucil (3cp/jour) et la Prednisone (20mg/jour pendant une semaine par mois) est institué et l'évolution sera tout-à-fait satisfaisante jusqu'en septembre 1973.

La NFS pratiquée à titre systématique révèle un chiffre de GR à 3 500 000 / mm^3.

Monsieur LEV... reçoit alors un traitement martial en attendant la consultation du Professeur JACQUILLAT prévue le 2 novembre.
A cette date l'anémie s'est approfondie (2 330 000 GR/mm^3)
(Hb : 6,9 g ; Hte : 21,2%)
Elle est arégénérative (réticulocytes < 0,2%) ; le test de Coombs direct est négatif ; quant au médullogramme, riche en éléments cellulaires, il laisse apparaître une érythroblastopénie totale puisqu'aucun érythroblaste ne figure au décompte, le reste des éléments cellulaires se répartissant ainsi :

- série granuleuse :
  - myéloblaste : 0
  - promyélocyte : 0
  - myélocytes neutrophiles : 2
  - myélocytes éosinophiles : 0,4
  - métamyélocytes neutrophiles : 2,4
  - métamyélocytes éosinophiles : 0,2
  - polynucléaires neutrophiles : 2,4
  - polynucléaires éosinophiles : 0,8

  8,2%
- série non granuleuse :
  - lymphocytes : 90,8
  - monocytes : 0,4

  91,2%
- cellules souches : 0,6%
- série mégacaryocytaire : normale.

La thérapeutique n'est pas modifiée, mais on conseille au malade de se faire transfuser régulièrement en fonction de son taux d'hémoglobine et de son chiffre de GR.

Les premières transfusions ont lieu à Lille dans le service du Professeur GOUDEMAND au mois de novembre 1973. Au cours de l'hospitalisation sont réalisés un transit oeso gastro duodénal et une fibroscopie qui ne mettent en évidence aucune lésion susceptible d'avoir provoqué un saignement passé inaperçu. L'anémie se corrige, le Chlorambucil est poursuivi mais la corticothérapie arrêtée.

Quelques jours après sa sortie, apparaît un volumineux oedème de la jambe gauche qui fait porter le diagnostic de phlébite ; le malade est réhospitalisé, à l'hopital Saint Antoine (service du Professeur CATINAT) où est mis en route un traitement anticoagulant par la Calciparine relayée par le Tromexane. Un second bilan digestif sera pratiqué (2 fibroscopies) dont les conclusions seront identiques au précédent. Par ailleurs la persistance d'un chiffre d'hématies aux alentours de 3 000 000/mm^3 incite à suspendre le Chlorambucil.

Ayant quitté la région parisienne, il nous sera confié au cours du mois de décembre 1973.

Cliniquement on ne retrouve que quelques adénopathies axillaires et inguinales de petite taille, le foie et la rate ne sont pas palpables ; il n'existe plus aucune séquelle de phlébite au niveau du membre inférieur gauche, le reste de l'examen est rigoureusement normal en particulier broncho-pulmonaire et neuromusculaire.

Biologiquement, les signes sont par contre plus inquiétants :

- numération formule :
  - GR : 2 280 000 /mm^3
  - GB : 86 000/mm^3
  - plaquettes : 410 000/mm^3
  - réticulocytes : 0%
  - Hte : 21%
  - Hb : 6,4 g
  - PHM : 28
  - CCHM : 31
  - VGM : 93

Formule leucocytaire : PN : 12
lymphocytes : 83
monocytes : 4
VS : 49-90 mm

- test de Coombs direct et indirect négatifs
- médullogramme : cellules souches : 2%
série granuleuse : 7%
série érythroblastique : 3%
série mégacaryocytaire : riche
série blanche non granuleuse : lymphocytes : 86%
monocytes : 1%
plasmocytes : 1%
- bilan biologique :

→ bilirubine totale : 11 mg
bilirubine directe : 4 mg
bilirubine indirecte : 7 mg

→ fer sérique : 203 µg/100 ml
capacité latente : 67 µg/100 ml
capacité totale : 270 µg/100 ml

→ coefficient de saturation de la sidérophiline : 75%

Les autres éléments (électrophorèse, tests hépatiques ...) n'étaient pas modifiés par rapport aux données de février 1973.

- radiographie pulmonaire : normale en particulier pas d'élargissement médiastinal (face et profil)
- ECG normal
- cuti-réaction négative.

Le Chlorambucil est repris à 3cp/jour et on décide d'y associer une androgénothérapie avec Primobolan à raison de 50 mg/jour. Le malade est également transfusé dès que l'hémoglobine est inférieure à 8 g/100 ml.

Entre les mois de décembre 1973 et juin 1974, soit 6 mois, le malade sera hospitalisé à six reprises toujours pour le même motif : déglobulisation importante (GR 2 000 000/ mm^3) avec réticulocytose nulle, et Coombs direct négatif.

Cinq ponctions sternales seront pratiquées, les images médullaires sont retrouvées semblables sur les divers prélèvements : l'érythroblastopénie y est totale, expliquant bien l'anémie et l'absence de réticulocytes, l'infiltration lymphocytaire importante (entre 75 et 90% des éléments cellulaires), la lignée granuleuse déprimée relativement, mais la lignée mégacaryocytaire est normale voire riche.

Sur le plan thérapeutique, pendant cette période 25 concentrés globulaires seront administrés afin de maintenir les GR entre 2 500 000 et 3 000 000. La fréquence de ces transfusions conduit à instaurer une corticothérapie par la Prednisone (100 mg/jour) malgré l'absence de signes témoins d'une hémolyse, dès le début du mois de février. Par ailleurs, une chute des GB brutale (15 000/mm^3) au début de ce même mois nécessitera l'arrêt du Chlorambucil.

Le 5/6/1974, le malade quitte le service avec la numération suivante :

GR : 2 900 000/mm^3
GB : 28 000/mm^3
plaquettes : 781 000/mm^3
réticulocytes : 0,1%
Hb : 7,8 g

Les contrôles hématologiques sont effectués régulièrement au Laboratoire d'hématologie (Professeur Agrégé DUZER - hopital du Bocage). Sur l'hémogramme du 10/6/1974 apparaît pour la première fois depuis 6 mois une réticulocytose à 0,7%, le 19/6/1974 elle atteint 6,2% avec 3 600 000 GR et 9,2 g d'Hb, et le médullogramme du 22/6/1974 explique la réparation de l'anémie par la réapparition de la lignée érythroblastique :

cellules souches : 1%
série granuleuse : 28%
série érythroblastique : 42%
série blanche non granuleuse : lymphocytes 28%
monocytes 1%
série mégacaryocytaire : très riche.

La guérison hématologique se confirme comme en témoignent les numérations faites entre juillet 1974 et mars 1975 : les GR se maintiennent à un chiffre supérieur à 4 500 000, l'Hb à 13,5 g. La corticothérapie est diminuée progressivement au cours du mois de juillet et abandonnée à la fin de ce même mois. Signalons pendant cette période une baisse de l'acuité visuelle de l'oeil droit en relation avec une choroïdite probablement virale, ayant bien réagi aux injections de corticoïde locales.

Au début de l'année 1975, on assiste à une remontée progressive des GB qui passent en trois mois de 20 000 à 59 600/mm^3. Le 17/3/1975 le Chlorambucil est repris (3cp/jour). A cette date également on note pour la première fois depuis 9 mois un chiffre de GR inférieur à 4 000 000/mm^3. Un mois plus tard (7/4/1975) la numération globulaire est à 2 500 000 avec une réticulocytose nulle, qui annonce une rechute de l'érythroblastopénie.

Le 20/4/1975, Monsieur LEV... est hospitalisé dans le service de Clinique Médicale (Professeur CORTET) avec l'hémogramme suivant :

GR : 2 000 000/mm^3
GB : 23 250/mm^3
plaquettes : 309 000/mm^3
réticulocytes : 0%
Hb : 5,8 g
Hte : 18%
PHM : 29 µµg
CCHM : 33
VGM : 90 µ^3

Le médullogramme confirme l'érythroblastopénie :

lignée granuleuse : 5%
lignée érythroblastique : 0%
lignée blanche non granuleuse : lymphocytes : 95%
lignée mégacaryocytaire : normale

Les éléments du bilan effectué au cours du séjour s'établissent ainsi :

- Test de Coombs direct positif avec présence d'un auto-anticorps chaud classe III (Salmon) type complément. Il sera trouvé positif sur 4 examens successifs.
- Recherche d'anticorps érythrocytaires irréguliers : négative
- Fer sérique : 244 γ
- Bilirubine totale : 13 mg/1000
  Bilirubine directe : 6 mg/1000
  Bilirubine indirecte : 7 mg/1000
- Electrophorèse des protides : protéines totales : 60 g/1000
  albumine : 53,3%
  α_1 globuline : 4,7%
  α_2 globuline : 8,1%
  β globuline : 14,8%
  γ globuline : 19,1%
  Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globuline}} = 1,13$
- Immunoélectrophorèse sanguine : augmentation modérée de la céruloplasmine et du complément C_3. Diminution des IgA et IgM, IgC normales.
- Immunoélectrophorèse urinaire : protéinurie modérée dont le tracé révèle une atteinte mixte à prédominance tubulaire.
- Recherche des Rosettes E (Docteur J.M. TURC)
  Rosettes E actives : 18%
  témoin Rosettes E actives : 19%
  Rosettes E totales : 40%
  témoin Rosettes E totales : 74%
  Conclusion : diminution très nette des lymphocytes.T.
- Biopsie crête iliaque (Professeur R. MICHIELS)
  " Il s'agit d'une leucose lymphoïde chronique avec envahissement médullaire massif. Les espaces médullaires sont totalement comblés par une prolifération homogène de petits lymphocytes pressés les uns contre les autres et disposés en nappes denses. Une telle prolifération étouffe les lignées granuleuse et érythroblastique dont seuls quelques éléments sont encore bien visibles en périphérie du prélèvement. Par contre, la lignée mégacaryocytaire est bien vivace. Il n'existe aucune réticulofibrose".

Sont alors repris - le Primobolan 3 cp/jour, puis 4 cp/jour
- la Prednisone 120 mg/jour
- la thérapeutique transfusionnelle avec des hématies congelées.

tandis que le Chlorambucil est diminué à 2 puis 1 cp/jour et finalement arrêté le 26/4/1975.

Monsieur LEV ... reviendra 8 jours plus tard dans le service pour accident vasculaire cérébral avec hémiplégie droite et aphasie. Le diagnostic d'hématome intra-cérébral sera évoqué et hautement probable compte tenu des aspects électroencéphalographiques et de l'évolution clinique : persistance de l'aphasie, récupération motrice modeste, compliquée de troubles de décubitus avec escharres fessières et surinfection broncho-pulmonaire. On ne pouvait envisager de thérapeutique chirurgicale.

Sur le plan hématologique, aucune amélioration ne fut notée en ce qui concerne la lignée rouge, nécessitant un apport régulier d'hématies congelées. Quant aux GB, on assista dès le début de l'hospitalisation à une chute importante de la leucocytose (entre 5 000 et 8 000/mm^3) alors que la formule leucocytaire se normalisait. Néanmoins les différents prélèvements de moëlle pratiqués au mois de mai, juin et juillet objectivaient : - la persistance de l'infiltration lymphocytaire entre 80 et 95% des éléments cellulaires,

- la persistance de l'érythroblastopénie totale,
- la persistance d'une lignée mégacaryocytaire normale, voire riche.

Le test de Coombs direct se négativera à partir du 7/6/1975 et la corticothérapie fut arrêtée progressivement le 28/6/1975.

Ce malade décèdera le 11/7/1975 des complications immédiates liées à l'accident neurologique sans que l'on aît vu apparaître une reprise fonctionnelle médullaire de la lignée rouge.

DATES	GR	GB	PLAQUETTES	RETICU-LOCYTES	Hte	Hb
20/12/73	2200000	57000	310000	0%	19	6,7
24/01/74	2850000	30000	280000	0,1%	24	8
06/03/74	2250000	31000	304000	0%	19	6,2
04/04/74	2000000	19600	435000	0%	17	4,8
30/04/74	2350000	16400	400000	0%	20	6,7
27/06/74	3600000	82000	665000	6,5%	31	9,2
19/04/75	1850000	33500	374000	0%	16	5,4
07/05/75	2300000	9300	167000	0%	19	6,6
12/06/75	3000000	5700	20600	0%	26	8,2
10/07/75	3150000	13200	456000	0%	26	8,7

GRAMMES

PHM	CCHM	VGM	PN	PE	LYMPHOCYTES	MONOCYTES
30	35	87	16	2	82	
28	34	85	15	1	83	1
28	32	86	8,5		89	2,5
25	29	86	13,5		85,5	1
29	34	86	13		84	3
26	30	87	9,5		89,5	1
29	33	87	8		85	7
30	34	87	41,5		56	2,5
27	32	83	77		18	5
27	33	83	51		43	6

MEDULLOGRAMMES

DATES	SERIE GRANULO CYTAIRE	SERIE ERYTHRO CYTAIRE	SERIE MEGACARYO CYTAIRE	LYMPHO CYTES	MONO CYTES	PLASMO CYTES	TRAITEMENTS
20/12/73	9%	3%	nombreux	86%	1%	1%	Chlorambucil : 3 cp
24/01/74	7%	2%	en % normal	90%	1%		Chlorambucil : 3 cp Primobolan : 100 mg
06/03/74	23%	0%	en % normal	75%	2%		Primobolan : 100 mg Prednisone : 100 mg
04/04/74	16,5%	0%	en % normal	83,5%			Primobolan : 150 mg Prednisone : 100 mg
30/04/74	16,5%	0%	en % normal	82,5%	0,5%	0,5%	Primobolan : 150 mg Prednisone : 100 mg
27/06/74	29%	42%	nombreux	28%	1%		Chlorambucil : 3 cp Primobolan : 100 mg Prednisone : 100 mg
19/04/75	5%	0%	en % normal	95%			Chlorambucil : 3 cp Primobolan : 150 mg Prednisone : 120 mg
07/05/75	8,5%	0%	en % normal	91,5%			Primobolan : 200 mg Prednisone : 120 mg
12/06/75	14%	1,5%	en % normal	84,5%			Primobolan : 200 mg Prednisone : 100 mg
10/07/75	17,5%	2%	nombreux	80%	0,5%		Primobolan : 200 mg

L'anémie dans les leucémies lymphoïdes chroniques

L'existence d'une anémie modérée peut s'observer dans toute leucémie lymphoïde chronique ; on parlera de forme anémique au-dessous de 3 000 000 de GR/mm^3 (REVOL - 1974). Ceci peut s'observer :

- soit au tout début de la maladie et c'est la véritable forme anémique (18,5% des cas - REVOL - 1974),
- soit secondairement (20% des cas - DAMESHEK - 1967) et elle constitue alors une véritable complication.

En fait, le problème essentiel est d'en préciser le mécanisme. Sa connaissance conditionne le pronostic et la thérapeutique. Son étude physiopathologique repose en partie sur les explorations isotopiques (épreuve au chrome 51 et au fer 59), et DREYFUS, DRESCH, VIALA et Coll. (1961 - 1971) lui reconnaissent plusieurs causes ; nous les énumérerons par ordre de fréquence.

I. L'HEMOLYSE FRANCHE : 10 à 37% DES CAS

Le diagnostic en est facile dans la forme typique : subictère, splénomégalie, anisocytose avec sphérocytose et macrocytose, réticulocytose élevée (150 à 600 000/mm^3 ou plus), bilirubinémie libre supérieure à 10 mg/l, stercobilinogène fécal élevé, réaction érythroblastique médullaire nette malgré l'infiltration lymphoïde.

A/ Cette hémolyse excessive est dûe à un facteur extracorpusculaire

La survie des GR normaux compatibles est écourtée comme celle des GR du malade. Ce facteur correspond à la globuline détectée par la réaction de Coombs : la présence d'auto-anticorps érythrocytaires est l'élément biologique essentiel, mais il peut faire défaut ou être difficile à mettre en évidence. En effet, on connaît l'existence d'authentiques anémies hémolytiques au cours desquelles la réaction de Coombs reste négative, et si pour ROSENTHAL et Coll., elle est positive dans 100% des cas, pour DREYFUS elle ne l'est que dans 70% des cas, et pour FLANDRIN (1971) dans 1/3 des cas.

Ainsi, il ne faudra pas méconnaître certaines formes trompeuses et suspecter un facteur hémolytique latent devant une efficacité médiocre des transfusions.
Signalons également le paradoxe suivant : ce test peut être trouvé positif bien avant l'apparition de l'anémie hémolytique (ROSENTHAL 1955), et l'amélioration de l'anémie obtenue, le test de Coombs peut demeurer positif.
Les modifications quantitatives et qualitatives de l'électrophorèse ou de l'immunoélectrophorèse ne semblent pas être en relation avec la positivité ou la négativité de cette réaction. HONBERG, CLAUVEL, et NAJMAN ont montré que ces anticorps sont de type IgG, dans la moitié des cas (spécificité anti Rh ou anti C, E, D), de type IgM complément dans 1/4 des cas, de type mixte dans 1/4 des cas.

OLINER, SCHWARTZ et DAMESHEK (1961) rapprochent l'anémie hémolytique par auto-anticorps de celle qui survient au cours d'un syndrome secondaire après greffe de cellules immunologiquement compétentes. Ces cellules greffées sécrètent des anticorps qui attaquent les cellules de l'hôte provoquant une anémie hémolytique avec réaction positive au sérum antiglobuline, leucopénie, et thrombopénie.
Par suite d'une mutation les cellules lymphoïdes des sujets atteints de leucémie lymphoïde chronique sont modifiées, et se comportent comme des cellules étrangères greffées, immunologiquement compétentes qui sécrètent des anticorps dirigés contre les propres GR du malade.
Récemment des progrès ont été réalisés dans la connaissance des phénomènes auto-immunitaires grâce aux travaux de BIELSCHOWSKY sur des souris de souche pure. Ces souris NZB présentent toutes une anémie hémolytique avec test de Coombs positif, assez souvent des anticorps antinucléaires avec ou sans cellules LE, une glomérulonéphrite ; la mort survient dans un tableau voisin du lymphosarcome humain.

On admet que la production d'auto-anticorps contre des antigènes faisant l'objet d'une tolérance naturelle tels les antigènes érythrocytaires implique une rupture de cette tolérance. Il existe un défaut des cellules T notamment des T suppresseurs qui n'exercent plus leur rôle régulateur sur la réponse immune en général et en particulier vis-à-vis des autoantigènes.

B/ Deux autres facteurs extra corpusculaires ont été incriminés à l'origine de l'hémolyse

- CROSBY et BENJAMIN (1957) ont pu mettre en évidence in vitro les propriétés hémolytiques du sérum ; ce phénomène de nature non immunologique serait lié à un déficit en β globuline. DREYFUS et Coll. (1961) soulignent en effet la fréquente diminution de la β_1 A globuline dans les hémolyses franches ou latentes (8 fois sur 10).

- DREYFUS dès 1961 met l'accent sur le rôle de "l'hypersplénisme" ou plus exactement l'érythrophagocytose excessive du système réticulo-endothélial, splénique surtout. Cet élément est certainement important dans les cas où le test de Coombs est positif et les études isotopiques l'ont montré en précisant le siège de séquestration des GR marqués. Mais il peut intervenir dans certains cas où cette réaction est restée négative.

Il est important de souligner dans ce cadre la faible production médullaire incapable de compenser une hémolyse très modérée, l'anémie étant par ailleurs majorée par l'hypervolémie plasmatique habituelle dans l'hypersplénisme. Il ne s'agit en fait que d'une insuffisance médullaire relative, la production est soit normale, soit légèrement supérieure à la normale. On sait que dans ces cas la splénectomie a été parfois conseillée depuis les travaux de BERLIN (1951) mais ses succès semblent assez rares (DREYFUS - 1958).

II. L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE CHRONIQUE

Elle est d'apparition tardive (DREYFUS - 1961) au cours de la leucémie lymphoïde chronique dont elle aggrave le pronostic. Elle pourrait dans certains cas précéder l'installation d'une hémolyse (WASI).

Il s'agit d'une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative (réticulocyte inférieur à 10000/mm^3 dans la moitié des cas) avec bilirubinémie libre inférieur à 2 mg/l ; la pauvreté médullaire de la lignée érythroblastique est associée fréquemment à une infiltration médullaire massive du tissu lymphoïde.

Un élément important mérite d'être souligné : les études isotopiques ont montré l'association de cette insuffisance érythropoïètique à une hémolyse latente. Dans les 3 cas étudiés par DREYFUS (1961) un facteur hémolytique a été identifié par l'épreuve au chrome 51 alors que le test de Coombs est toujours resté négatif. Les observations comportaient en outre un chiffre de plaquettes bas (inférieur ou égal à 100 000/mm^3).

Néanmoins les cas rapportés dans la littérature ne font état que d'érythroblastopénie modérée (WASI, DREYFUS - 1961). Seulement 12 cas d'érythroblastopénies totales ont pu être colligés : 4 cités par BATTLE - 1963, 1 par DRESCH, 2 par VIALA - 1971 ; 5 cas sont bien étudiés par Melle DUMONT en 1967, STOHLMAN en 1971 et ABELOFF en 1974. Nous y reviendrons dans la discussion de notre observation.

GALTON et Coll. (1961) expliquent ce phénomène par un envahissement massif de la moëlle par la prolifération lymphocytaire.

DREYFUS souscrit en partie à cette hypothèse du fait de l'apparition tardive de cette complication au cours de la maladie, et de l'association à l'anémie d'une thrombopénie et d'une granulopénie dans certains cas.

WASI et BLOCK en 1961 étudient le développement d'une anémie au cours de 20 leucémies lymphoïdes chroniques non traitées. Excluant les cas où est apparu un processus hémolytique, ils établissent les rapports existant entre les signes hématologiques périphériques, l'histologie de la moëlle et la durée de vie des hématies ; ils en tirent des conclusions sur l'histoire naturelle de la maladie qui peut s'exposer ainsi :

> Au début, le pool de tissu érythroblastique est normal et produit des GR à un taux normal, le pourcentage de destruction des hématies étant lui aussi normal. Au cours de l'évolution le tissu érythroblastique est progressivement remplacé par une prolifération du tissu lymphoïde ; la production d'hématies diminue mais la durée de vie des GR est encore normale. Plus tard le niveau de production est encore plus bas et le retentissement périphérique majoré par une augmentation de la destruction globulaire.

Cependant FIESHI et ASTALDI ont montré, paradoxalement, qu'en culture les cellules lymphoïdes ont peu tendance à étouffer le tissu myéloïde. Par ailleurs :

- l'atteinte de la lignée rouge paraît quantitativement souvent plus importante que cette des granuleux ou des mégacaryocytes,
- l'infiltration lymphoïde de la moëlle n'est pas toujours massive et peut s'accompagner d'une anémie (DESFORGES - 1960)
- inversement certaines leucémies lymphoïdes chroniques avec 100% de lymphocytes au médullogramme ne s'accompagnent pas d'une anémie.

Le problème est loin d'être résolu.

L'action des agents antileucémiques est un facteur essentiel de l'insuffisance médullaire des LLC traitées. Cependant l'existence d'érythroblastopénie chronique prédominante sans atteinte comparable des lignées granuleuses et plaquettaires, oblige à concevoir d'autres mécanismes.

Quoiqu'il en soit, il demeure difficile d'apprécier, dans tous les cas, l'importance relative de l'infiltration lymphocytaire et, partant, son rôle dans l'appauvrissement de la lignée érythroblastique.

III. L'HYPOSIDEREMIE

C'est une complication beaucoup plus rare, reconnue par VIALA (3 cas sur les 25 cas de LLC publiés en 1971). Les épreuves au fer 59 montrent une disparition plasmatique du fer marqué très rapide, une incorporation globulaire normale, et les comptages externes objectivent une activité sacrée normale et une augmentation secondaire de la radioactivité splénique, témoin de la séquestration des hématies hypochromes.

Son mécanisme est mal connu : aucune spoliation sanguine n'a été mise en évidence. S'agit-il d'un trouble de l'absorption du fer alimentaire ou de réutilisation du fer hémoglobinique ?

IV. LES MECANISMES PLUS RARES

Reconnus par VIALA (1971) ils correspondent soit à une hémolyse précoce (1 cas sur 25) soit à une érythropoïèse inefficace en général bien compensée.

En conclusion, il faut retenir la diversité des mécanismes qui participent à l'installation d'une anémie au cours d'une leucémie lymphoïde chronique. Deux facteurs doivent être recherchés d'emblée en raison de leur fréquence : l'hémolyse et l'insuffisance médullaire. Leur association possible rend la conduite thérapeutique parfois délicate seule la double exploration isotopique au fer 59 et au chrome 51 doit en théorie permettre d'affirmer la part respective de ces facteurs.

La valeur pronostique fâcheuse d'une anémie initiale au cours d'une leucémie lymphoïde chronique, considérée comme classique par CAZAL fut confirmée par COEUR en 1970 sur une étude portant sur 310 cas de leucémies lymphoïdes chroniques. Une anémie précoce est un facteur d'autant plus péjoratif qu'aucune étiologie hémolytique ne peut être mise en évidence pour l'expliquer.
L'apparition d'une anémie au décours de la maladie est d'une façon générale un élément pronostique défavorable ; si pour REVOL et Coll. l'hémolyse n'a pas d'incidence sur le raccourcissement de l'évolution, l'installation d'une pancytopénie est un critère d'aggravation.

Le cadre nosologique des anémies par érythroblastopénie

Les anémies par érythroblastopénie sont des anémies isolées profondes, sans modifications de la forme, de la taille ou de la coloration des hématies. Aucun indice de régénération n'est présent dans le sang et cette réticulopénie correspond à une grande insuffisance de la lignée érythroblastique, réduite à quelques cellules ou totalement absente.

Par contre globules blancs et plaquettes sont normaux. Cette érythroblastopénie n'est pas compensée par une érythropoïèse hépatique ou splénique.

En fonction de certains critères tels l'âge de survenue, la durée du syndrome, et la présence ou l'absence de tumeur thymique, on a coutume de distinguer :

- des érythroblastopénies congénitales
- des érythroblastopénies aigües
- des érythroblastopénies associées à un thymome
- des érythroblastopénies pures, chroniques de l'adulte ou syndrome de KAZNELSON.

Le but de ce chapitre est d'intégrer notre observation au sein de cette classification.

Il nous est facile d'éliminer les érythroblastopénies congénitales, décrites sous le nom d'anémies de BLACKFAN-DIAMOND qui surviennent chez l'enfant très jeune avant le troisième mois. Une tumeur thymique n'a jamais été mise en évidence et aucun cas d'anémie de ce type ne s'est terminé en leucémie.

Il en est de même des érythroblastopénies aigües : cytologiquement sur le myélogramme existe un blocage entre le stade de proérythroblaste et d'érythroblaste basophile. Les proérythroblastes sont géants parfois multinucléés et disparaissent après résolution de la crise, passant par un stade de macro ou de mégaloblastes.

Les circonstances dans lesquelles ces anémies ont été décrites sont particulières :

- infections virales,
- absorption médicamenteuse (sulfamides, antituberculeux, diphénylhydantoïne),
- traitement du Kwashiorkor,
- piqûre d'insecte,
- maladie de Wissler-Fanconi,
- anémies hémolytiques acquises ou constitutionnelles (sphérocytose, thalassémie, drépanocytose, maladie de Marchiafava-Micheli).

La notion d'un terrain prédisposé a parfois été retrouvée. Quelles que soient les circonstances, la durée de ces crises est toujours courte : le plus souvent 7 à 15 jours, n'excédant jamais 2 à 3 mois.

Plus intéressantes à considérer sont les érythroblastopénies avec thymome qui font par ailleurs la transition avec les syndromes de KAZNELSON. L'âge de survenue se situe entre 40 et 78 ans avec un maximum de fréquence entre 60 et 70 ans et une légère prédominance féminine (65% des cas).

L'association thymome - érythroblastopénie est rare parmi l'ensemble des thymomes : 2 à 10% des cas (DREYFUS). Par contre, parmi les érythroblastopénies de l'adulte la découverte d'un thymome a lieu dans 50% des cas. Ces estimations soulignent l'importance d'une recherche systématique d'une tumeur thymique devant un syndrome d'érythroblastopénie chronique de l'adulte.

Cette tumeur est souvent visible sur les radiographies simples du thorax où l'ombre tumorale déborde le médiastin. On la voit mieux de profil, comblant ou modifiant la clarté de la région rétro-sternale. Il faut parfois, pour la mettre en évidence, des tomographies du médiastin éventuellement une médiastinographie gazeuse ou une médiastinoscopie. Certains auteurs conseillent même d'aller jusqu'à la thoracotomie exploratrice. En effet, si la majorité de ces tumeurs est décelable aux examens radiologiques simples, leur poids pouvant atteindre 1 kilo, il en est qui ne dépassent pas quelques grammes.

Toutefois des erreurs peuvent aussi être commises dans le sens inverse et certains thymomes soupçonnés à la médiastinographie n'ont pas été retrouvés à l'intervention. En cas de décès, une autopsie bien faite permet d'affirmer la présence ou l'absence de ces tumeurs.

Un problème pratique reste donc posé : jusqu'où mener les investigations ?

On admet actuellement que des radiographies de bonne qualité permettent de retrouver la très grande majorité des tumeurs du thymus. Ce n'est que si l'on a un doute après ces examens, surtout s'il s'agit d'une femme qu'il faut envisager la médiastinographie gazeuse ou la thoracotomie.

La chronologie de l'association thymome-anémie est variable : rarement la tumeur précède de longue date l'apparition de l'érythroblastopénie. Le plus souvent la découverte est concommitante ou bien l'anémie précède la tumeur. Enfin, l'anémie peut se développer dans les années suivant l'exérèse ou l'irradiation d'une tumeur thymique apparemment isolée.

Des anomalies variées peuvent s'associer au syndrome thymome-érythroblastopénie :

- Une myasthénie s'observe dans 15% des cas. Sa nature auto-immune est actuellement admise.
- Une hypogammaglobulinémie existe dans 10% des cas.
- Ce syndrome peut comporter aussi une anémie hémolytique auto-immune avec test de Coombs positif (10% des cas). L'anémie hémolytique à auto-anticorps peut précéder l'apparition de l'érythroblastopénie. L'exérèse de la tumeur entraîne parfois la négativation du test de Coombs.
- Plus rarement le syndrome thymome-érythroblastopénie peut être associé à la présence de cellules LE, d'anticorps anti-nucléaires, d'un lupus érythémateux disséminé, d'une myosite d'anticorps antithyroïdiens, du facteur rhumatoïde ... (MAC KECHNIE).

La plupart de ces maladies ont une nature auto-immunitaire et permettent d'éclairer, indirectement, la nature de l'érythroblastopénie.

Sur le plan histologique, il s'agit presque toujours de tumeurs bénignes c'est-à-dire de lympho-épithéliomes de type fuso-cellulaire. Exceptionnellement ce sont des thymomes malins.

L'hypothèse d'une tumeur thymique doit-elle être discutée dans notre observation ?

Les arguments que nous apportons pour éliminer cette étiologie sont le sexe masculin de notre malade et les examens radiographiques qui tout au long de l'évolution se sont révélés rigoureusement normaux. On peut regretter néanmoins qu'une autopsie n'ait formellement exclu un thymome. Mais il faut préciser que le nombre des cas où une telle tumeur a été découverte à l'autopsie d'un malade, alors qu'elle n'avait jamais été suspectée malgré de nombreuses investigations, est pratiquement nul. Dans les observations de Melle DUMONT, la vérification n'a jamais permis la découverte d'un thymome insoupçonné.

En fait, la distinction entre ce syndrome et celui de KAZNELSON semble un peu arbitraire. L'érythroblastopénie chronique primitive de l'adulte présente bien des similitudes avec celle des thymomes. Nous le reverrons. Il s'agit vraisemblablement d'une pathologie frontière.

Depuis la description par KAZNELSON en 1922 du premier cas d'érythroblastopénie isolée de l'adulte, de multiples dénominations furent attribuées à cette entité :

- anémie aplasique chronique,
- aplasie érythrocytaire pure ("pure red cell anemia" des anglo-saxons),
- érythroblastopénie pure primitive de l'adulte (terme utilisé dans la littérature française).

Depuis 1967 est également utilisée la terminologie proposée par Melle DUMONT dans sa thèse : syndrome de KAZNELSON, le mot syndrome lui conservant un cadre élargi qu'imposent le contexte clinique et la pathogénie qui sont loin d'être univoques.

En effet, l'érythroblastopénie pure idiopathique existe-t-elle chez l'adulte ? N'est-elle pas symptomatique d'une autre maladie sous jacente ?

Il semble actuellement préférable d'utiliser le terme d'érythroblastopénie primitive, soulignant ainsi le caractère prédominant ou précessif de l'affection plutôt que celui d'idiopathique, qui n'est que le témoignage de notre ignorance. Ainsi, sont regroupés sous le nom de "syndromes de KAZNELSON" non seulement les formes apparemment primitives, mais aussi celles où l'on aura découvert une étiologie.

Les critères exigés par la majorité des auteurs pour parler d'une érythroblastopénie pure chronique sont ceux énoncés en tête de ce chapître, auxquels il convient d'ajouter :

- l'absence d'hypertrophie des organes hématopoïétiques et de thymome,
- la survenue chez un sujet âgé,
- l'évolution chronique,
- le caractère apparemment primitif.

Ce syndrome se voit avec une légère prédominance dans le sexe masculin, sans incidence familiale, il est plus fréquent que le syndrome thymome-érythroblastopénie. L'examen clinique est normal, on ne retrouve jamais une myasthénie.

Les études immunologiques sont intéressantes et soulignent les liens qui peuvent exister entre ce syndrome et celui associé à une tumeur thymique. Sur les 22 malades étudiés par Melle DUMONT, 4 tests de Coombs ont été trouvés positifs à plusieurs reprises. Il existe également une augmentation de la fréquence des auto-anticorps antiérythrocytaires et une absence d'iso-anticorps, même après de multiples transfusions. Les recherches d'autres anticorps sont peu significatives.

L'étude des protéines montre des variations plus fréquentes :

- 6 cas d'hypergammaglobulinémie (diffuse ou prédominant sur les IgG),
- 5 cas d'hypogammaglobulinémie,
- 1 cas avec paraprotéine de type IgG.

Des troubles de l'hypersensibilité retardée existeraient ici comme dans les thymomes. L'analogie réapparaît également dans le chapître thérapeutique, nous y reviendrons.

Les étiologies de ce syndrome sont multiples. Certes, il est des cas d'érythroblastopénie pure en apparence chez l'adulte, dans lesquels aucun des examens complémentaires répétés n'éclaire la cause de l'anémie : ils constituent 40% des syndromes de KAZNELSON. Mais il est des cas plus nombreux où l'anémie est liée à une maladie inapparente de révélation tardive et lente.

Le contexte pathologique associé est le suivant :

1/ Erythroblastopénie et toxiques : 16,5% des cas.

Il s'agit notamment de l'isoniazide, du diphénylhydantoïne ou du benzol. La durée de l'érythroblastopénie est longue mais lorsque le médicament suspect est arrêté, l'érythropoïèse reprend rapidement, sinon la guérison n'est jamais obtenue.

2/ Erythroblastopénie et maladie de BIERMER : 2,5% des cas.

L'anémie est apparue 20 ans après le diagnostic de BIERMER et sa guérison par le traitement habituel (GOLDSTEIN).

3/ Erythroblastopénie et hémolyse : 5% des cas.

Dans ces cas rares, l'érythroblastopénie précède toujours l'hémolyse, sa durée est prolongée, nettement plus que dans les "crises aplasiques" des anémies autoimmunes. Elle s'accompagne parfois mais non toujours, d'un test de Coombs positif. Elle guérit après splénectomie.

4/ Erythroblastopénie et cancer : 7,5% des cas.

Contrairement à ceux décrits en association avec les thymomes qui sont variés, ils concernent essentiellement des cancers du tube digestif et des bronches.

5/ Erythroblastopénie et sarcome : 1,5% des cas.

6/ Erythroblastopénie et aplasie : 4% des cas.

Le déficit prolongé de la lignée rouge se complétant secondairement d'une atteinte des autres lignées est très inhabituel dans l'évolution des érythroblastopénies pures (qui donnent plutôt des réactions "hyperplasiques" sur les deux autres lignées myéloïdes).

Ces cas de pronostic peu favorable, posent des problèmes voisins de ceux des érythroblastopénies prê-leucémiques.

7/ Erythroblastopénie et leucémies : 20% des cas.

Cette association semble bien particulière au syndrome de KAZNELSON, alors qu'elle est rare au cours d'un thymome. Les leucémies sont de tous types : - chroniques (myéloïdes ou lymphocytaires),
- subaigües (de type granuleux),
- aigües (myéloblastique, indifférenciée, ou à monocytes).

Il nous a paru intéressant de rapprocher notre observation des deux cas de LLC cités en 1967 dans la thèse de Melle DUMONT.

Certes, les circonstances du diagnostic diffèrent : chez notre malade, l'érythroblastopénie s'est installée bien après le début de la leucémie ; dans les deux cas décrits, la LLC n'a pu être affirmée que par l'histologie médullaire ou ganglionnaire.

Cependant, chez tous ces malades c'est l'anémie qui, par sa profondeur, sa durée , a attiré l'attention. C'est elle qui a posé des problèmes thérapeutiques, c'est elle qui a conditionné le pronostic, l'aggravant de façon certaine, l'évolution parallèle de la lymphopathie se déroulant de façon satisfaisante et lente.

En conclusion, si sur le plan théorique on ne devrait accepter comme syndrome de KAZNELSON que les cas où l'autopsie aurait exclu formellement la possibilité d'un thymome, notre observation n'entrerait pas dans ce cadre. Néanmoins, cette hypothèse reste la plus vraisemblable : il s'agit d'un homme et l'ensemble des examens radiographiques a toujours confirmé l'intégrité du médiastin.

En fait cette distinction paraît un peu artificielle : l'identité du tableau clinique, la fréquence des anomalies biologiques, la similitude des thérapeutiques qui leur sont opposées, et une pathogénie qui n'est peut-être pas fondamentalement différente, rapprochent syndrome de KAZNELSON et syndrome thymome-érythroblastopénie.

Il est certain qu'il s'agit de deux cadres pathologiques assez proches, entre lesquels on ne peut établir de frontière aussi nette que celle qui les séparent des autres érythroblastopénies.

Pathogénie de l'anémie par érythroblastopénie dans les leucémies lymphoïdes chroniques

La LLC se singularise parmi les leucémies par son polymorphisme clinique et évolutif au point que l'on a pu dire que cette affection est une réunion de désordres proches et non encore clairement séparés, plutôt qu'une maladie bien individualisée comme l'est par exemple la leucémie myéloïde chronique. Cela est dû non seulement à sa considérable diversité clinique, mais aussi à la fréquence de l'association à des anomalies immunologiques variées, tant parmi les déficits immunitaires que parmi les désordres auto-immuns.

La définition d'une LLC ne doit donc plus se contenter du bilan de son état anatomique, mais également d'un bilan de son état immunologique.

LE LYMPHOCYTE DE LA LLC

Par rapport au lymphocyte du sujet normal, il présente un certain nombre de différences :

- La coloration par le P.A.S. fait apparaître sur le petit lymphocyte de la LLC des grains cytoplasmiques plus ou moins volumineux ; cette coloration, mettant en évidence des mucopolysaccharides, est négative sur le lymphocyte normal. C'est un bon signe, mais sans valeur pathognomonique ni pronostique.

- L'étude de la circulation par marquage isotopique des lymphocytes in vitro et réinjection, ou par canulation des vaisseaux lymphatiques, a objectivé de multiples modifications : le pool des lymphocytes circulants est plus petit qu'à l'état normal ; le temps de passage des lymphocytes du sang vers le canal thoracique est plus long que chez l'individu sain (96 heures au lieu de 3 heures) ; enfin, les lymphocytes du sang sont moins en communication avec ceux des ganglions et avec ceux des tissus. Dans la LLC la majorité des lymphocytes sont des cellules à vie longue, et leur accumulation progressive expliquerait l'augmentation de volume des organes lymphoïdes.

- Le test de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine (PHA).

Depuis 1964, les études de BURONCLE ont montré que la réactivité des lymphocytes de la LLC à la PHA est perturbée. Le taux de transformation exprimé en pourcentage est nettement plus bas (34% ± 10) chez ces malades que chez les sujets témoins (83,5% ± 2,5) (BERNARDOU). Cette transformation est non seulement diminuée mais retardée : le maximum de cellules transformées (environ 25%) se voit entre le 5ème et le 9ème jour.

Ce fait est en relation avec la notion que la prolifération lymphocytaire correspond à des B lymphocytes, porteurs d'immunoglobulines de membrane, et non à des T dont le pourcentage est diminué. Nous avons pu le noter dans notre observation.

On a pu inhiber la transformation de lymphocytes normaux en présence de sérum et d'extraits lymphocytaires provenant de sujets atteints de LLC. Il est possible que l'inhibition plasmatique ainsi décelée soit produite par les cellules leucémiques.

Cette anomalie in vitro à la PHA est une traduction biologique fondamentale de la maladie ; elle est le témoin d'un défaut intrinsèque de la cellule.

L'absence de réponse à la PHA dans les épreuves de stimulation in vitro traduit en partie une absence de compétence immunologique. Voyons qu'elle en est la traduction sur l'immunité cellulaire et humorale.

LES TROUBLES DE L'IMMUNITE CELLULAIRE

On utilise des tests cutanés (BERNARDOU) avec des antigènes variés tels la candidine, la tuberculine, la streptokinase, le trichophyton et l'épidermophyton.

La différence entre témoins normaux et malades atteints de LLC n'est significative que pour la tuberculine. Cette différence devient significative pour les autres antigènes utilisés si l'on considère des malades soumis à un traitement au moment des tests ; elle ne le reste que pour la tuberculine si l'on ne considère que des malades non traités : la tuberculine joue donc un rôle privilégié comme antigène explorant l'hypersensibilité retardée.

L'index HR (moyenne arithmétique des diamètres des papules et de l'érythème par le nombre d'antigènes injectés) est plus bas dans la LLC que chez les sujets témoins. Mais ces résultats doivent être interprétés en fonction du traitement et de la durée de l'évolution.

La manière la plus simple de tester l'immunité cellulaire, l'hypersensibilité à un corps nouveau, est de sensibiliser la peau de ces malades à un corps chimique, le dinitrochlorobenzène par exemple. La réponse dans ce cas est négative.

Contrairement à ce qui se passe dans la maladie de Hodgkin, la perturbation dans la LLC porte sur l'immunité cellulaire primitive et non sur la mémoire immunologique qui est conservée.

LES TROUBLES DE L'IMMUNITE HUMORALE

1/ Modifications quantitatives des immunoglobulines

Sur 100 LLC étudiées par SELIGMANN, 43 se sont révélées normo γ globulinémiques (7 g/l<N<14 g/l), 41 sont hypoγglobulinémiques (dont 17 avec un chiffre inférieur à 3 g/l), 16 sont hyperγglobulinémiques (5 avec un chiffre supérieur à 20 g/l).

- La diminution des γglobulines observée dans 30 à 65% des cas a été la première des anomalies retenues. Plusieurs cas d'aγglobulinémie ont même été décrits. Le déficit quantitatif est le plus souvent dissocié portant sur les IgA et les IgM, alors que les IgG sont normales.

L'hypoγglobulinémie apparaît en général en cours d'évolution. La diminution des $\beta_2$globulines semble plus fréquente que celle des γglobulines ; elle n'est souvent révélée que par l'immunoélectrophorèse.

La signification des hypoγ ou hypo$\beta_2$globulinémies reste incertaine : si l'hypothèse d'un étouffement des plasmocytes par la prolifération lymphocytaire est maintenant abandonnée (le déficit globulinique s'observe même chez des malades dont l'envahissement lymphocytaire est très modéré), celle d'un trouble profond de la différenciation des

cellules souches aboutissant à la production de cellules incapables de synthétiser telle ou telle globuline est beaucoup plus séduisante.

- A l'opposé, on connaît des LLC avec hyperγglobulinémie cette modification apparaissant quant à elle, dès le début de la maladie. L'augmentation dissociée de l'une ou l'autre de ces trois globulines est également plus fréquente que leur augmentation globale. En fait toutes les variétés de dissociation peuvent se voir portant soit sur les β_2A, sur les β_2M, soit sur les γglobulines.

2/ Modifications qualitatives des immunoglobulines

a/ Apparition d'une paraprotéine.

Il n'existe pas de correspondance rigoureuse entre telle gammapathie monoclonale et telle prolifération cellulaire plus ou moins caractéristique d'une maladie individualisée. Ainsi au cours d'une LLC peut-on rencontrer soit une γM, soit une γG monoclonale et même une protéinurie de BENCE-JONES. L'individualisation d'une maladie par la présence d'une paraprotéine spécifique doit donc être remise en question. La fréquence d'une dysglobulinémie au cours de la LLC est donc difficile à interpréter en raison des critères autrefois retenus.

REVOL (1974) établit la statistique suivante : sur 365 cas de lymphoses, 86 dysprotéinémies ont été dénombrées dont :

- 65 de type γM,
- 12 de type γG,
- 9 protéinuries de BENCE-JONES.

Contrairement à ce qui se passe pour les déficits quantitatifs en immunoglobuline la constatation d'une paraprotéine (surtout γG ou protéinurie de BENCE-JONES) est souvent un fait secondaire au cours d'une lymphose déjà diagnostiquée, d'où l'intérêt de suivre l'évolution des protéines sériques et d'examiner régulièrement les urines.

Des anomalies protéiques polyclonales peuvent également être retrouvées (4 cas sur les 86 dysprotéinémies citées plus haut).

FLANDRIN et Coll. ont pu mettre en évidence chez un malade des paraprotéines (macroglobulines) intracellulaires sans excrétion sérique.

Ces paraprotéines jouent un rôle pathologique important dans l'apparition de certaines complications notamment les anémies hémolytiques par auto-anticorps.

b/ L'étude de la valeur fonctionnelle des immunoglobulines est certainement plus importante à considérer que les troubles quantitatifs.

Il est en effet intéressant d'apprécier dans cette pathologie la capacité du sujet à réagir à un antigène donné par la production d'anticorps. Les moyens d'investigation sont les suivants :

- Evaluation par comparaison avec une population témoin, du taux d'anticorps vis-à-vis d'un antigène très répandu : streptocoque, virus poliomyélitique, virus rougeoleux.
- Evaluation du taux d'anticorps naturel (anticorps anti A ou B de groupe sanguin).
- Production d'anticorps après injection d'un antigène donné (pneumococcique, thyphique, tétanique ...).

Les sujets atteints de LLC produisent une plus faible quantité d'isohémagglutinines, que les sujets normaux, différence non liée au sexe et à l'âge (ANDRE). Ils présentent un déficit global ou une incapacité de réagir vis-à-vis d'un certain nombre d'antigènes courants, et le pourcentage de malades répondant peu ou moins aux stimulations antigéniques semble supérieur à celui des malades hypoγglobulinémiques.

c/ L'auto-immunisation anti-érythrocytaire

Les maladies lymphoïdes de la moëlle constituent le groupe étiologique le plus fréquent des auto-immunisations anti-érythrocytaires avec un peu plus de 20% de l'ensemble des anémies hémolytiques auto-immunes de toute origine.

Sur les 54 observations de LLC étudiées par HOMBERG et Coll. l'auto-immunisation anti-érythrocytaire est survenue dans la moitié des cas six mois à huit ans après le début du diagnostic clinique, dans l'autre moitié des cas l'anémie hémolytique et la lymphose ont été découvertes en même temps. Il s'agit :

- Soit de la maladie des agglutinines froides, c'est le cas le plus rare. L'auto-agglutinine est active à + 4°, cessant d'agir entre 30 et 40° avec une activité hémolytique en pH acide. L'agglutinine est du type γM avec des chaines légères de type K, elle est en général de spécificité anti I.

- Soit l'anémie hémolytique est dûe à un auto-anticorps non agglutinant ou incomplet, reconnu par la réaction à l'antiglobuline de Coombs ou par l'auto-agglutination des hématies traitées par enzyme. C'est la variété la plus habituelle.

Dans 50% des cas l'auto-anticorps est de type IgG antiRh ; dans 25% des cas seul le complément a été trouvé à la surface des hématies ; l'anémie hémolytique est de type mixte dans les 25% restants.

Quand il existe une érythroblastopénie associée à une hémolyse, le test de Coombs direct peut être positif et alors de type complément (nous l'avons constaté chez notre malade). Quand l'hémolyse est prédominante, il s'agit d'anémie hémolytique auto-immune IgG ou mixte.

Ainsi, au cours de la LLC peuvent s'associer non seulement des déficits, mais aussi, et souvent simultanément, des perversions immunitaires. Elles sont alors responsables de maladies par auto-anticorps.

On connaît les manifestations auto-immunes souvent associées aux tumeurs thymiques notamment l'érythroblastopénie, et l'hémolyse (complication dont on a noté la fréquence au cours de la LLC). L'aplasie de la lignée rouge rencontrée dans notre observation peut-elle être d'origine auto-immune ?

Nous énumérerons les arguments que l'on peut apporter en faveur de cette théorie.

- L'iso-immunisation rhésus peut s'accompagner de dépression érythroblastique.

- Les épisodes d'érythroblastopénie compliquent l'anémie des souris NZB.

- Des crises aplasiques peuvent survenir au cours d'anémies hémolytiques à auto-anticorps ou les précéder.

- Les expériences de JEPSON et KRANTZ :

a/ JEPSON et LOWENSTEIN ont démontré qu'un facteur présent dans le plasma de patients atteints d'érythroblastopénie était susceptible d'inhiber l'érythropoïèse. Ils étudient l'incorporation du fer marqué dans les érythrocytes de souris polycythémiques, après injections aux animaux d'urine et de plasma de différents malades. L'augmentation de l'activité érythropoïétique habituelle après injection de l'extrait urinaire est supprimée par l'administration simultanée du plasma du malade érythroblastopénique. Ceci laisse supposer que la production d'érythropoïétine endogène serait inhibée par un anticorps antiérythropoïétique, il s'agirait d'une atteinte de l'érythropoïèse au stade de la stimulation, les récepteurs médullaires étant intacts. Cette pathologie pourrait résulter d'un trouble de la synthèse des nucléoprotéines par un agent infectieux, se traduisant en définitive par la production de molécules que ne reconnaitrait pas l'appareil immunologique. Ce trouble à son tour aurait provoqué la production d'anticorps aux composants cellulaires ou nucléaires et, partant, la dépression directe ou indirecte de l'hématopoïèse.

b/ KRANTZ met en évidence l'existence d'un anticorps dirigé contre le noyau des érythroblastes et d'un inhibiteur plasmatique de la synthèse de l'hème, chez trois malades atteints d'érythroblastopénie.

Cet anticorps semble être une γG globuline ; il n'a jamais été retrouvé dans le plasma des sujets normaux ni dans celui des malades traités ou en rémission.

Dans l'un des cas une guérison hématologique a été obtenue avec un traitement immunosuppresseur (Prednisone + Cyclophosphamide).

Après échec de la corticothérapie, de la splénectomie et du Cyclophosphamide, un malade fut traite par l'association Cyclophosphamide et γglobuline de cheval antithymocyte humain. Cette thérapeutique a été suivie d'une élévation du taux des réticulocytes, et de l'apparition d'une érythroblastose. Le traitement dût être interrompu en raison de l'apparition d'une maladie sérique.

- Les succès de thérapeutique cytotoxiques et immunodépressives dans cette pathologie sont encore confirmés par MARMONT et Coll. (1975) : sur 3 malades atteints d'aplasie de la seule lignée rouge, et résistants aux associations androgènes et corticostéroïdes :

  - 1 a eu une rémission complète après Cyclophosphamide,
  - les deux autres ont répondu de la même manière à l'association Cyclophosphamide + Sérum anti-lymphocytaire, ou l'administration de globulines anti-lymphocytaires précédée de petites doses de Cyclophosphamide ; celles-ci s'étaient révélés inefficaces administrées seules.

Des inhibiteurs plasmatiques de l'érythropoïèse ont été mis en évidence dans tous les cas. Cet inhibiteur bien que dirigé contre la moëlle érythropoïétique dans deux des observations semble être un anticorps dirigé contre l'érythropoïétine circulante dans le troisième cas.

- Nous pouvons enfin rapprocher notre observation des trois cas décrits dans la littérature par STOHLMAN et ABELOFF ; la comparaison n'est possible qu'avec les observations de ces deux auteurs car les autres cas d'érythroblastopénies totales au cours de la LLC ne sont que cités.

Bien qu'un anticorps anti-érythroblasten'ait pu être isolé dans le plasma de ces patients, la reprise de l'activité érythropoïétique médullaire obtenue avec les traitements utilisés : splénectomie ou

Cyclophosphamide, ou corticoïdes à forte dose suggère que l'érythroblastopénie représente une complication auto-immune de la LLC.

Nous conclurons ce chapitre en insistant encore sur l'attrait considérable qu'exerce cette théorie de l'auto-immunité dans toute la pathologie du système lymphoïde. La survenue d'anémies avec auto-anticorps est particulièrement fréquente au cours de maladies de ce système par exemple : maladie de Hodgkin, lymphomes malins non Hodgkiniens, érythroblastopénies avec ou sans thymome, ou syndromes lymphoprolifératifs.

Il est certain que la découverte d'auto-anticorps, les perturbations telles que celles des gammaglobulines, ou celles des ganglions lymphatiques, de la rate voire du thymus, au cours de ces affections ainsi que les troubles des réactions immunitaires sont des arguments objectifs de grande valeur. Les arguments thérapeutiques ne sont pas non plus négligeables et nous avons vu en ce qui concerne les érythroblastopénies les rémissions apportées, rarement par la splénectomie, la thymectomie mais surtout par la corticothérapie à fortes doses, le Cyclophosphamide, éventuellement le sérum anti-lymphocytaire.

Il faut avouer pour terminer que nous restons ignorants dans ce domaine incomplètement exploré et que des recherches ultérieures permettront sans doute de mieux saisir ces phénomènes de l'immunité.

Traitement

Dans le cadre très particulier de l'érythroblastopénie associée à une LLC, il n'existe aucun schéma thérapeutique bien défini. Nous rappellerons les différents traitements tentés en ce qui concerne les érythroblastopénies pures .

I. TRAITEMENTS CHIRURGICAUX

1/ La thymectomie

Elle n'a jamais donné aucun résultats dans les érythroblastopénies primitives, qu'elle soit pratiquée seule ou en association avec la corticothérapie.

2/ La splénectomie

Elle a donné quelques rémissions partielles ou complètes. Il est possible que la splénectomie n'agisse que dans les cas où une composante sinon une étiologie hémolytique ait été trouvée. Il semble ainsi qu'à un malade en bon état général (donc assez tôt dans l'évolution de la maladie) la splénectomie soit un des premiers gestes à proposer surtout, mais non obligatoirement, si la réaction de Coombs est positive.

Rappelons que dans le cas décrit par ABELOFF, la splénectomie fut entreprise après un échec de corticothérapie à 80 mg/jour. La rémission n'a duré que trois semaines.

II. TRAITEMENTS MEDICAUX

1/ La corticothérapie

Elle a été tentée par la majorité des auteurs, soit à doses moyennes ou faibles (0,5 à 1 mg/Kg/24h), soit à fortes doses (supérieures à 2 mg/Kg/24h).

Elle est donnée sous forme de Prednisone, de Cortisone ou sous forme d'ACTH souvent relayé par la corticothérapie proprement dite au bout de quelques semaines.

L'utilisation d'une posologie élevée semble donner de meilleurs résultats (GALTON). L'aplasie érythroblastique d'un adolescent de 15 ans cité par FLEURY a évolué de façon rapide et définitive vers la guérison après un traitement par la Prednisone à 2 mg/Kg/24h. Cette thérapeutique a été instituée après échecs répétés de la Delta-Cortisone à doses moyennes, la thymectomie avait même été tentée en l'absence de thymome sans résultats.

La corticothérapie est sans doute susceptible d'influencer aussi favorablement un facteur d'hyperhémolyse latent.

En fait, que les doses soient fortes ou faibles, il semble bien en tous cas que l'arrêt doive se faire après une diminution extrêmement lente des doses administrées : plusieurs améliorations ont disparu au-dessous d'un certain seuil ; elles réapparaissaient dès qu'une dose à peine supérieure était donnée.

L'administration prolongée de corticoïdes expose en outre à des accidents et particulièrement dans le cadre de la LLC aux complications infectieuses qui sont incontestablement plus sévères sinon plus fréquentes (GALTON). Ce fut le cas dans notre observation. Ces accidents peuvent être la cause de la mort ou tout au moins obliger à interrompre le traitement.

2/ Les androgènes

Ce traitement peut apporter quelques améliorations (OBERLING ALLEN) : il doit être maintenu assez longtemps et à doses suffisantes (300 mg/semaine pendant au moins 6 semaines) avant de parler d'échec. Etant donné la durée et les inconvénients d'un tel traitement (masculinisation, ictères et mêmes cancers hépatiques) il est préférable de ne le tenter qu'après échec des autres thérapeutiques.

Ont été également proposées l'administration de Chlorure de Cobalt (100 mg/jour) : les succès sont rares mais certains et le produit a l'avantage d'être peu toxique (DUMONT-FLEURY), la Riboflavine (GOLDSTEIN) ou l'injection de moëlle osseuse : les résultats sont peu probants.

Le traitement d'une maladie maligne concomitante a-t-elle un effet sur l'érythroblastopénie ?

La chimiothérapie associée ou non à la corticothérapie d'une hémopathie ne semble en rien modifier l'érythroblastopénie. Il est évident que le trop petit nombre de cas analysés interdit toute attitude systématique. Néanmoins, le schéma thérapeutique proposé par Melle DUMONT nous parait le plus raisonnable compte tenu des résultats récemment publiés :

- arrêt de tout médicament ou toxique supposé,
- essai de deux médicaments le plus souvent efficaces :
  - Prednisone à fortes doses : 2 à 3 mg/Kg/jour pendant 15 jours à 3 semaines avec diminution très progressive,
  - Chlorure de Cobalt : 100 à 200 mg/Kg/jour pendant au moins 2 à 3 mois,
- en cas d'échec, splénectomie (surtout si le test de Coombs est positif),
- dans les suites de la splénectomie nouvel essai de la corticothérapie à doses fortes ou du Chlorure de Cobalt, en cas d'échec : androgènes et corticothérapie ou androgènes seuls ; ces derniers doivent être poursuivis au moins 5 à 6 mois à doses suffisantes (300 mg/semaine).

Dans le cas particulier de notre malade, la rémission a été obtenue après 6 mois d'un traitement associant androgènes (100 mg/jour) et Prednisone (1,5 mg/Kg/jour). La rechute est apparue 9 mois plus tard et cette thérapeutique de nouveau entreprise sans succès sur une période de 4 mois.

Il est raisonnable d'attribuer un rôle à la corticothérapie sans qu'on puisse préciser le mécanisme exact de son action en particulier sur la composante hémolytique : la corticothérapie a semblé efficace lors de la première crise alors que l'hémolyse n'était que suspectée, au cours de la deuxième crise l'hémolyse auto-immune était certaine et les tests de Coombs d'abord positifs se sont négativés sous traitement.

Il semble qu'actuellement, à la lumière des quelques observations américaines que nous avons pu rapprocher de notre observation (ABELOFF-STOHLMAN-KRANTZ), on s'oriente vers l'utilisation d'agents immunosuppresseurs (Cyclophosphamide, sérum antilymphocytaire). Les succès obtenus dans ce domaine plaident en faveur d'un dysfonctionnement du système immunitaire à l'origine des désordres hématologiques. L'efficacité des corticoïdes à fortes doses utilisés par les auteurs français est-elle liée à leur effet immunodépressif ?

Il est certain toutefois que nous manquons de recul pour juger de l'efficacité à long terme de ces traitements et que le peu de cas rapportés interdit d'en tirer des conclusions.

Conclusions

Nous rapportons l'observation d'un homme de 61 ans atteint de leucémie lymphoïde chronique depuis un an.

Un épisode anémique survient soudain comme il est fréquent au décours des lymphoses mais il s'avère que l'étiologie est peu commune : c'est une anémie centrale par érythroblastopénie absolue et le taux des réticulocytes sanguins est nul.

La bilirubine indirecte légèrement élevée et la nécessité de transfusions fréquentes témoignent en faveur d'une hyperhémolyse concomitante modérée. Les tests de Coombs sont négatifs.

Cette érythroblastopénie se répare après 6 mois de traitement associant androgènes et corticoïdes.

Une rechute 9 mois après diffère de la première par l'association à l'érythroblastopénie d'une hémolyse auto-immune avec test de Coombs positif.

Le traitement reste sans effet et le malade meurt rapidement après un accident vasculaire cérébral.

La pathogénie de l'érythroblastopénie paraît proche sinon identique à celle de l'hémolyse auto-immune des leucémies lymphoïdes chroniques, si l'on se réfère aux travaux de KRANTZ.

Sa parenté avec les érythroblastopénies primitives de KAZNELSON mérite d'être soulignée.

Sa rareté en fait une complication insolite de la leucémie lymphoïde chronique.

Vu et Permis d'imprimer
Dijon, le 4 Septembre 1975

Le Président de la Thèse
Professeur Claude KLEPPING

Le Doyen
J. B. BOUHEY

ABREVIATIONS UTILISEES DANS CE TRAVAIL

CCHM	Concentration corpusculaire hémoglobinique moyenne
GB	Globule blanc
GR	Globule rouge
Hb	Hémoglobine
Hte	Hématocrite
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
NFS	Numération formule sanguine
PE	Polynucléaire éosinophile
PHM	Poids hémoglobinique moyen
PN	Polynucléaire neutrophile
TGO	Transaminases glutamo oxalacétique
TGT	Transaminases glutamo pyruvique
VGM	Volume globulaire moyen
VS	Vitesse de sédimentation

Bibliographie

- ABELOFF M.D., WATERBURY L.
Pure red blood cell aplasia and chronic lymphocytic leukemia
Arch. Intern. Med. 1974, 134, 721-724

- ADLER S., STUTZMAN L., MITTELMAN A., SOKAL J.E.
Splenectomy for hematologic depression in lymphocytic lymphoma and leukemia
Cancer 1975, 35, 2, 521-528

- ALLEN D.M., FINE M.H., NECHELES T.F., DAMESHEK W.
Oxymethalone therapy in aplastic anemia
Blood 1968, 32, 1, 83-89

- ANDRE R., SALMON Ch.
Leucémie lymphoïde et isoanticorps
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1961, 1, 5, 768-771

- BATTLE J.D., HEWLETT J.S., HOFFMAN G.C.
Prolonged erythroïd aplasia in chronic lymphocytic leukemia : favorable response to adrenocortical steroïds in four cases.
Ann. Int. Med. 1963, 58, n° 4, 731-732

- BERLIN R.
Red cell survival studies in normal and leukemic subjects
Acta Med. Scand. 1951, 139 (supp.), 252

- BERLIN N.I., LAWRENCE J.H., LEE H.C.
The pathogenisis of the anemia of chronic leukemia : measurement of the life span of the red blood cell with glycine-2-C^{14}
J. Lab. et Clin. Med. 1954, 44, 6, 860-874

- BERNARD J., NAJEAN Y., SLAMA R.
Tumeur du thymus avec érythroblastopénie. Efficacité remarquable de la corticothérapie sur le fonctionnement érythropoïétique.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2, 5, 776-780

- BERNARD J., SELIGMANN M., CHASSIGNEUX J., DRESCH C.
Anémie de Blackfan-Diamond
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2, 5, 721-739

- BERNADOU A., NUTINI M.T., BLANC C.M., SMADJA R., BOUSSER J.
L'immunité cellulaire dans la leucémie lymphoïde chronique
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1971, 11, 3, 470-476

- BOURONCLE B.A., CLAUSEM K.D., ASCHENBRAND J.F.
Studies of the delayed response of phytohemagglutinin (PHA) stimulated lymphocytes in 25 chronic lymphatic leukemia patient before and during therapy
Blood 1969, 34, 2, 166-178

- BRANDT L., KONYVES J., MOLLER T.R.
Therapeutic effect of Leo 1031, an alkylating corticosteroïd ester, in lymphoprolifirative disorders
Acta Med. Scand. 1975, 197, 4, 317-322

- CADIOU M., FACQUET-DANIS J.
Aplasies médullaires symptomatiques
Rev. Med. 1973, 30, 1965-1968

- CASTAIGNE P., LHERMITTE F., ESCOUROLLE R., Mme MARTIN, BINET J.L.
Myasthénie, tumeur thymique et anémie aplastique
Rev. Neurologique 1961, 105, 5, 373-389

- CAZAL P.
Les érythroblastopénies médullaires pures
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2, 5, 715-716

- CAZAL P., IZARN P.
Leucose lymphoïde chronique ou lymphose chronique
E.M.C. (sang) 1967, 6, 1-12

- COEUR P., GENTILHOMME O., MOREL P., GERMAIN D.
Valeur pronostique de l'hémogramme et du myélogramme initial dans la leucémie lymphoïde chronique (étude statistique de 310 observations par la méthode actuarielle)
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1970, 10, 4, 566-575

- COEUR P., REVOL L., VIALA J.J., CROIZAT P.
Considérations statistiques sur l'atteinte ou l'intégrité des organes hématopoïétiques (moëlle, ganglion, rate, foie) au cours de la leucémie lymphoïde chronique
Sem. Hop. 1971, 47, 37-38, 2171-2195

- CREYSSEL R., MOREL P., VIEUX R., Melle PICHAT, CROIZAT P., REVOL L.
L'électrophorèse du sérum au cours des hémopathies malignes
Sang 1957, 28, 34-60

- CROSBY W.H., BENJAMIN W.R.
An abnormal hemolytic system associated with disseminated malignant disease
Blood 1957, 12, 701

- DAMESHEK W.
Chronic lymphocytic leukemia : an accumulative disease of immunologically incompetent lymphocytes
Blood 1967, 29, 4, 566-584

- DAMESHEK W., BROWN S.M., RUBIN A.D.
"Pure" red cell anemia (erythroblastic hypoplasia) and thymoma
Seminars in Hematology 1967, 4, 3, 222-232

- DESFORGES J.F., ROSS J.D., MOLONEY W.C.
Mechanisms of anemia in leukemia and malignant lymphoma
Am. J. Med. 1960, 28, 69-76

- DRESCH C., NAJEAN Y., RAIN J.D., ROBIGO A.
A propos de l'anémie des leucémies lymphoïdes chroniques (résultats de 35 explorations isotopiques)
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1971, 11, 3, 434-438

- DREYFUS B.
De l'influence du CB 1348 sur les formes anémiques de la leucose lymphoïde
Chimiothérapie des cancers et des leucémies -1vol-
Colloques internationaux du CNRS 1958 Paris

- DREYFUS B.
Insuffisance médullaire chronique et leucémie lymphoïde
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1966, 6, 5, 507-509

- DREYFUS B.
Les hémopathies lymphoïdes
Cahiers du Collège de Médecine 1969, 10, 1, 35-52

- DREYFUS B., LE BOLLOC'H-COMBRISSON A., MALASSENET R., JACOB S.
Sur l'anémie des leucémies lymphoïdes
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1961, 1, 5, 771-783

- DREYFUS B., AUBERT P., PATTE D., FRAY A., LE BOLLOC'H-COMBRISSON A.
Erythroblastopénie chronique avec tumeur du thymus. A propos de 43 observations
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2, 5, 739-754

- DREYFUS B., AUBERT P., PATTE D., LE BOLLOC'H-COMBRISSON A.
Erythroblastopénie chronique découverte après une thymectomie. Heureux effets de la corticothérapie à forte dose après échec de doses moyennes
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1963, 3, 6, 765-772

- DREYFUS B., SALMON Ch., ROCHANT H., GERBAL A., SULTAN Cl.
Leucémie lymphoïde. Progrès récents.
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1966, 117, 8, 675-699

- DUMONT J.
Erythroblastopénie chronique de l'adulte
Actualités hématologiques 1969, 9-17
Le syndrome de KAZNELSON - Thèse Paris 1967

- FACQUET-DANIS J.
Les aplasies médullaires d'origine médicamenteuse
Rev. Med. 1973, 33, 2153-2160

- FIESCHI A., ASTALDI G.
Sul comportamento in vitro del tissuto midollare della leucemia linfatica cronica
Haematologica 1946, 76, 962

- FLANDRIN G.
Le démembrement des leucémies lymphoïdes chroniques
Gaz. Med. Fr. 1971, 78, 19, 3007-3020

- FLANDRIN G., HUREZ D., PREUD'HOMME J.L., BINET J.L., SELIGMANN M.
Leucémie lymphoïde chronique à cristaux avec macroglobulinémie monoclonale intracellulaire non excrétée
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1971, 11, 3, 422-429

- FREYMANN J.G., VANDER J.B., MARLER E.A., MEYER D.G.
Prolonged corticosteroïd therapy of chronic lymphocytic leukaemia and the closely allied malignant lymphomas
Brit. J. Haemat. 1960, 6, 303-322

- GALTON D.A.G., WILTSHAW E., SZUR L., DACIE J.V.
The use of Chlorambucil and steroïds in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia
Brit. J. Haemat. 1961, 7, 73-98

- GOLDSTEIN C., PECHET L.
Chronic erythrocytic hypoplasia following pernicious anemia
Blood 1965, 25, 1, 31-36

- GORDON-SMITH E.C., KILEY N., LEWIS S.M.
Aplastic anaemia. Classification and management
Brit. J. Haemat. 1973, 25, 277-278

- GOUDEMAND M., DELMAS-MARSALET Y., LEDUC M., SAUTIERE-HABAY D.
La forme pancytopénique des leucémies lymphocytaires chroniques. Intérêt de la splénectomie.
Lille Médical 1967, 12, 8, 880-888

- HOMBERG J.C., CARTON J., ROPARS C., CAVAROC M., SALMON Ch.
Anomalies immunologiques observées au cours des leucémies lymphoïdes chroniques hyperlymphocytaires
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1971, 11, 3, 476-486

- HOMBERG J.C., CLAUVEL J.P., NAJMAN A.
Auto-immunisation antiérythrocytaire au cours des maladies lymphoïdes de la moëlle.
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1971, 11, 3, 484-489

- JEPSON J.H., LOWENSTEIN L.
Inhibition of erythropoïesis by a factor present in the plasma of patients with erythroblastopenia
The Journal of Hematology 1966, 27, 4, 425-434

- JEPSON J.H., LOWENSTEIN L.
Panhypoplasia of the bone marrow : demonstration of a plasma factor with anti-erythropoïtin like activity
Canad. Med. Ass. J. 1968, 99, 99-101

- KRANTZ S.B.
Thymoma and red cell aplasia
N. Engl. J. Med. 1973, 288, 1185-1186

- KRANTZ S.B.
Pure red cell aplasia
N. Engl. J. Med. 1974, 345-350

- KRANTZ S.B., KAO V.
Studies on red cell aplasia -1-. Demonstration of a plasma inhibitor to heme synthesis and an antibody to erythroblast nuclei
Pro. Nat. Acad. Sci. USA 1967, 58, 493-500

- KRANTZ S.B., KAO V.
Studies on red cell aplasia -II-. Report of a second patient with an antibody to erythroblast nuclei and a remission after immunosuppressive therapy
The Journal of Hematology 1969, 34, 1, 1-13

- KRANTZ S.B.
Studies on red cell aplasia -III-. Treatment with horse antihuman thymocyte gamma globulin
Blood 1972, 39, 3, 347-360

- KRANTZ S.B.
Studies on red cell aplasia -IV-. Treatment with immunosuppressive drugs.
International conference on Hematopoïesis. Regulation of erythropoïesis
Edited par GORDON A.S., CONDORELLI M., PESCHLE C.
Milan, Il Ponte 1972, 312-330

- KRANTZ S.B., MOORE W.H., ZAENTZ S.D.
Studies on red cell aplasia -V-. Presence of erythroblast cytotoxicity in γGglobulin fraction of plasma
J. Clin. Invest. 1972, 52, 324-336

- LASCHON M.C.
Thymome avec érythroblastopénie, déficit immunitaire, plasmocytose médullaire et paraprotéine monoclonale
Thèse Caen 1973

- LEWIS S.M.
Studies of the erythrocyte in aplastic anaemia and other dyserythropoïetic disease
Nouv. Rev. Fr. Hemat. 1969, 9, 49-64

- MACKECHNIE H.L.N., SQUIRES A.H., PLATTS M., PRUZ'ANSKI W
Thymoma, myasthenia gravis, erythroblastopenic anemia and systemic lupus erythematosus in one patient
J. Ass. Med. Canad. 1973, 109, 733-738

- MALLARME J., BOIVIN P., FAUVERT R., PIGUET H.
Erythroblastopénie pure primitive de l'adulte
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2, 5, 760-768

- MARMONT A., PESCHLE C.
L'erithroblastopenia cronica pura "idiopatica" quale malattia auto-immune
Minerva Medica 1973, 3210-3212

- MARMONT A., GORI E.
Aplasia erithroblastica pura associata a timoma in un adulto. Remissione completa dopo terapia immunodepressiva
Minerva Medica 1973, 3196-3209

- MARMONT A., PESCHLE C., SANGUINETTI M., CONDORELLI M.
Pure red cell aplasia : response of three patients to cyclophosphamide and/or antilymphocyte globulin and demonstration of two types of serum IgG inhibitor to erythropoïesis
Blood 1975, 45, 2, 247-261

- MONIER J.C., SEPETJIAN M.
Autoimmunité, les faits, les mécanismes, les hypothèses
Lyon Médical 1974, 231, 99-121

- NAJEAN Y., DRESCH C., LAPREVOTTE I.
Bilan actuel de l'efficacité des androgènes dans les insuffisances médullaires
Revue du Praticien 1971, 21, 9, 1331-1338

- OBERLING F., MAYER S., WAITZ R.
Erythroblastopénie chronique. Effet thérapeutique des androgènes
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1966, 6, 4, 534-536

- OLINER H., SCHWARTZ R., DAMESHEK W.
Etude de l'auto-immunisation expérimentale chez la souris
Blood 1961, 17, 1, 20-44

- OPPENHEIM J.J., WHANG J., FREI E.
Immunologic and cytogenetic studies of chronic lymphocytic leukemic cells
Blood 1965, 26, 2, 121-132

- PESCHLE C., GORDON A.S., CONDORELLI M.
Fisiopatologia della eritroblastopenia cronica pura
Minerva Medica 1973, 3174-3189

- PIROFSKY B.
Studies on leukemic leucocyte extracts
J. Lab. and Clin. Med. 1956, 48, 745

- RAIN J.D., PREUD'HOMME J.L.
Délimitations des leucémies lymphoïdes chroniques
Nouv. Presse Med. 1973, 2, 4, 229-232

- REVOL L., CREYSSEL R., BRYON P.A., COEUR P., GENTILHOMME O.
Leucémie lymphoïde chronique (lymphose)
E.M.C. Paris (sang) 7, 1974, 13013 B 20

- RICHARDS F., SPURR C.L., PAJAK T.F., BLAKE D.D., RABEN M.
Thymic irradiation. An approach to chronic lymphocytic leukemia
AM. J. Med. 1974, 57, 6, 862-869

- RICHET G., ARDAILLOU R., NAJEAN Y.
Erythroblastopénie et insuffisance rénale
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1962, 2, 5, 754-759

- ROSENTHAL M.C., PISCIOTTA A.Y., KOMNINOS Z.D., GOLDENBERG H., DAMESHEK W.
The auto-immune hemolytic anemia of malignant lymphocytic disease
Blood 1955, 10, 3, 197-227

- SACKS P.V.
Auto-immune hematologic complication in malignant lymphoproliferative disorders
Arch. Intern. Med. 1974, 134, 4, 781-783

- SELIGMANN M., HAMARD M.
Modifications des protéines sériques au cours des leucoses lymphoïdes chroniques
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1961, 1, 5, 755-765

- STOHLMAN F.
Erythroïd aplasia : an auto immune complication of chronic lymphocytic leukemia
Clin. Res. 1971, 19, 566

- VANNETZEL P.
Contribution à l'étude des thymomes avec érythroblastopénie (à propos de 4 observations)
Thèse Paris 1969

- VIALA J.J., DECHAVANNE M.
Exploration isotopique de l'érythropoïèse dans la leucémie lymphoïde chronique
Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1971, II, 3, 468-470

- VILAN J., RHYNER K., GANZONI A.
Immunosuppressive treatment of pure red cell aplasia
Lancet. 1971, 2, 51

- WASI P., BLOCK M.
The mechanism of the development of anemia in untreated chronic lymphatic leukemia
Blood 1961, 17, 597-609

- ZIPPIN C., CUTLER S.J., REEVES W.J., LUM D.
Survival in chronic lymphocytic leukemia
Blood 1973, 42, 3, 367-376